VIGILANZSCHWANKUNGEN BEI GESUNDEN NACH CENTROPHENOXIN UND PLAZEBO

Gerhard Breyer

1979

Dissertations- und Fotodruck ANNELIESE SCHUBERT
Corneliusstraße 21 · 8000 München 5 · Telefon 268177

Aus der Anaesthesiologischen Abteilung (Leiter: Prof. Dr. A. DOENICKE) der Chirurgischen Poliklinik (Direktor: Prof. Dr. F. HOLLE) und der Abteilung für Psychiatrische Neurophysiologie und EEG-Diagnostik (Leiter: Prof. Dr. J. KUGLER) der Psychiatrischen Klinik (Direktor: Prof. Dr. H. HIPPIUS) der Universität München

Vigilanzschwankungen bei Gesunden nach Centrophenoxin und Plazebo

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Breyer Gerhard
aus
München

1979

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

1. Berichterstatter:	Prof. Dr. J. Kugler
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. F. Holle
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 24.4.1979

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	Einleitung	1
1.1	Problem	1
1.2	Bisherige Kenntnisse über Helfergin	1
1.2.1	Pharmakologie	1
1.2.2	Tierexperimente	2
1.2.3	Klinische Befunde	2
2	Methode	3
2.1	Versuchspersonen	3
2.2	Versuchsanordnung	5
2.3	Labyrinthtest n. Chapuis	11
2.4	d 2 - Durchstreich-Test nach Brickenkamp	12
2.5	Konzentrationsleistungstest nach Düker	13
3	Beobachtungen	15
3.1	EEG	15
3.1.1	Vigilanz	15
3.1.2	Graphoelemente	20
3.2	Elektrookulogramm	28
3.2.1	Rasche Augenbewegungen	28
3.2.2	Langsame Augenbewegungen	28
3.3	Elektrokardiogramm	30
3.4	Psychologische Tests	31
4	Diskussion	32
5	Zusammenfassung	33
6	Literaturverzeichnis	34

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551912_0028

1. EINLEITUNG

1.1 Problem

Aufgabe der vorliegenden Arbeit war es, mittels physiologischer und psychologischer Tests, eine Änderung der Vigilanz bei gesunden Versuchspersonen nach Centrophenoxin (Helfergin^{R}) durch Vergleiche mit Plazebo nachzuweisen.

1.2 Bisherige Kenntnisse über Centrophenoxin

1.2.1 Pharmakologie

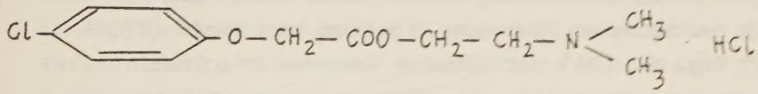


Abb. 1 Centrophenoxin(Helfergin^{R})

1959 synthetisierte Thuillier (29) aus einem Aminoalkohol (Dimethylaminoäthanol) und p-Chlorphenoxysäure das Centrophenoxin (Helfergin^{R}, Meclofenoxat FN), das im folgenden Text Helfergin genannt wird.
Dimethylaminoäthanol (DMAE) ist eine Vorstufe des Azethylcholins, das als Transmittersubstanz in den vegetativen Ganglien, an der motorischen Endplatte und den Nervenendigungen des Parasympathikus fungiert. DMAE wirkt stimulierend auf das Nervensystem und gehört in die Reihe der Psychoanaleptika. (23,29)
p-Chlorphenoxysäure gehört zu den Wachstumshormonen (Auxinen) (10) , die in Pflanzen und auch im menschlichen Urin nachweisbar sind. Auxine wirken auf den Kohlenhydrat- und Sauerstoff-Stoffwechsel.

Helfergin als Produkt der DMAE-p-Chlorphenoxysäure soll neuroanabol und psychoanaleptisch wirken (13). Über kortiko-retikulo-kortikale Bahnen beeinflußt es subkortikale Zentren (21,28), die neuroanabolen Effekte werden durch Beeinflussung der Zellatmung und des Glukosestoffwechsels erklärt (1,11).

1.2.2 Tierexperimente

Bei Tieren wurde ein Einfluß von Helfergin auf den Lipofuszingehalt bestimmter Gewebe nachgewiesen. Das Pigment Lipofuszin lagert sich in den Neuronen mit zunehmendem Alter sowohl in Membranen als auch in Tubuli und Cristae der Mitochondrien ein (6,9,10,14). Es ist für die Zelle nicht abbaubar und behindert deren Funktion durch Raumforderung. Der fördernde Einfluß von Helfergin auf die Lipofuszinausscheidung wurde durch Nandy und Bourne (20) beschrieben, weitere Arbeiten von Glees (7), Riga D. und Riga S. (24) und anderen Autoren brachten gleichsinnige Resultate (10, 26, 27).
Hochschild berichtete über Verlängerung der Lebensdauer von Webster-Albino-Mäusen und Drosophila melanogaster bei Verfütterung von Helfergin (13). Er führte diese auf eine stabilisierende oder allgemein protektive Wirkung an den Membranen und besonders auf die der Lysosomen zurück (14).
Nandy T.G. konnte eine signifikant positive Wirkung von Helfergin auf Lernfähigkeit, Gedächtnis und Lebensdauer alter Mäuse nachweisen (22).

1.2.3 Klinische Experimente

L'Huillier schilderte die Verwendung von Helfergin als Atemanaleptikum. Durch intravenöse Applikation des Medikaments wurde das Einsetzen der Spontanatmung nach Barbituratgabe und Unterbindung des postnarkotischen Schüttelfrostes und Tremors erreicht (19).

Nach Schädel-Hirn-Traumen und bei präseniler oder seniler Demenz wurden Verwirrtheitszustände und Konzentrationsstörungen durch Helfergin-Gaben gebessert (5,19).

2 Methode

2.1 Versuchspersonen

Die Versuche waren als Doppelblindstudie konzipiert. Weder Versuchspersonen noch Versuchsleiter kannten Bezeichnung, Dosierung und Wirkungsweise der jeweils zu injizierenden Substanz. Versuchsort war ein halbdunkler, nicht schallisolierter Raum (EEG-Labor der Kinder-Poliklinik, Mai - Juli 1976).
16 gesunde Versuchspersonen unterzogen sich zwei Untersuchungen, jeweils zur gleichen Tageszeit (12 - 14 Uhr) im Abstand von wenigstens 5 Tagen. Die Probanden wurden aufgefordert, bequem und entspannt zu liegen und die Augen geschlossen zu halten.

Name	Alter	Geschl.	Gewicht (kg)	Größe (cm)	Vers.-Pers.-Nr.
LA. Mi.	29	m	70	175	1
KE. He.	35	m	66	174	2
KU. He.	70	m	60	184	3
KU. Ge.	73	w	67	165	4
TÜ. Ru.	27	m	67	176	5
OC. Ed.	58	w	49	159	6
OS. Be.	41	w	52	158	7
WI. Ro.	23	m	78	191	8
UR. Ge.	27	m	64	175	9
GÖ. Er.	29	m	61	170	10
SP. Mo.	23	w	68	173	11
BR. In.	25	w	58	163	12
BL. Eb.	27	m	75	183	13
GR. Be.	34	m	65	182	14
HA. Zi.	37	w	50	159	15
BR. Ge.	27	m	68	179	16

Abb. 2 Alter, Geschlecht, Gewicht, Größe und Reihenfolge der Probanden

Die Ergebnisse der Versuchsperson 14 wurden bei der Auswertung nicht berücksichtigt, da der Proband die dem 2. Versuch vorausgegangene Nacht durchwacht hatte.

2.2 Versuchsanordnung

Zeitplan:

-Psychologische Tests	Labyrinth-Test nach Chapuis Test d 2 Rechentest
-Anlegen der Elektroden zur Messung der verschiedenen elektrophysiologischen Parameter	
-50 Minuten Registrierung in entspannter, horizontaler Lage	10 Minuten Ruheregistrierung 2 Minuten Injektion 38 Minuten nach Injektion Registrierung
-Abnahme der Elektroden	
-Psychologische Tests	Labyrinth-Test nach Chapuis Test d 2 Rechentest

Medikamente

500 mg Helfergin in 5 ml physiologischer NaCl-Lösung oder die gleiche Dosis physiologischer NaCl-Lösung ohne den Zusatz von Helfergin.

EEG

Das EEG wurde mit Hilfe von 10 Elektroden in 2 paramedianen bipolaren Reihen abgeleitet. Durch eine Haube aus Moosgummisträngen wurden die Elektroden frontal, präzentral, zentral, parietal und okzipital am Kopf der Versuchspersonen festgehalten.
Die visuelle Blockadenzahl wurde zu Beginn und am Ende der EEG-Ableitung durch die Aufforderung, die Augen

kurzzeitig zu öffnen und wieder zu schließen, überprüft.

Okulogramm
Am linken und rechten äußeren Lidwinkel wurde je eine napfförmige Elektrode (Durchmesser 0,5 cm) mit Heftpflaster befestigt, um die raschen (RAB) und die langsamen Augenbewegungen (LAB) registrieren zu können.

EKG
Als EKG wurde die erste Ableitung nach Einthoven aufgezeichnet. Daraus wurde die Pulsfrequenz pro Minute gezählt.

Atemfrequenz
An einem Nasenflügel wurde eine Thermosonde befestigt, die aus den Temperaturschwankungen der In- und Expirationsluft die Aufzeichnung der Atemzüge erlaubt. Die Atemfrequenz pro Minute wurde ausgezählt.

Außerordentliche Ereignisse, wie Telefonläuten, Sirenen und Myokloni wurden in der EEG-Kurve zum Zeitpunkt ihres Auftretens vermerkt.

Registriergerät
Die elektrophysiologischen Parameter wurden mit einem Hellige-Neuroscript-Gerät mit 12 Kanälen registriert. Mit den ersten 8 Kanälen wurde das EEG, mit den restlichen rasche Augenbewegungen, langsame Augenbewegungen, Elektrokardiogramm und Atmung geschrieben.
Die Papiergeschwindigkeit betrug 15 mm pro Sekunde.

Auswertung
Die visuelle Auswertung der 32 Elektroenzephalogramme nahm nur ein einzelner darin erfahrener Arzt ohne Kenntnis des Randomisierungsplanes vor.

Die EEG-Stadien wurden nach dem Schema von Loomis in der Modifikation nach Kugler eingeteilt (Abb. 3).

						EEG-pattern		
Recht-schaffen	Dement and Kleitman	Loomis	Roth	Gibbs	Clinical state	Kugler	Activity	Reaction
W					wakefulness	A_0	α-occ., normal variant	vis. block. reaction (VBR)
1	I	A	1	very light sleep	reduced vigilance	A_1 A_2	α-diffusion α slow, rare, slowed, ϑ low	VBR VBR paradox.
2		B	2a 2b 2c	very light sleep	sleepiness	B_0 B_1 B_2	ϑ low, α isolated ϑ low to middle high ϑ middle high, α rare	none low vertex waves high vertex waves
3	II	C	3	light sleep	light sleep	C_0 C_1 C_2	ϑ high, 30% of time, α ϑ high, 50% of time, α ϑ high, slow, contin.	K-complex
4	III	D	4	moderately deep sleep	moderate sleep	D_0 D_1 D_2	δ 30% of time δ 50% of time δ 80% of time	slow K-complex δ-activation
	IV	E	5	very deep sleep	deep sleep	E_0 E_1 E_2	δ continuous δ very high δ very high and slow	none
REM	V	REM	0	early morn. sleep	rapid eye movements	B	ϑ low, α isolated	none low vertex waves

NON-REM

Abb. 3a Schema von Loomis in der Modifikation von Kugler

Alle elektrophysiologischen Parameter, außer Herz- und Atemfrequenz wurden in allen aufeinanderfolgenden 40-Sekunden-Epochen ausgewertet. Für die graphischen Darstellungen wurde die Treppen- oder Einzelstrichform gewählt, da die Einzelwerte als Mittelwerte der einzelnen Epochen anzusehen sind. Die Ergebnisse jeder Person und jedes einzelnen Versuches wurde in einer Verlaufskurve (Vigilo-Somnogramm) festgehalten (Abb. 4,5). Dann wurden für die Versuchsgruppe Helfergin und für die Versuchsgruppe Plazebo Mittelwertskurven erstellt. (Abb. 6,7).
Um die Unterschiede zwischen Plazebe- und Helfergingruppe statistisch besser herauszuarbeiten als dies mit Mittelwertsvergleichen möglich ist, wurde der Zeichen-Rangsummen-Test nach Wilcoxon angewandt.
Die raschen (RAB) und die langsamen Augenbewegungen

(LAB) wurden mit Indexzahlen (0 - 10) für die jeweilige Epoche versehen, wobei die Indexzahl 0 bedeutet, daß keine, die Indexzahl 10 anzeigt, daß während 100% der Epochendauer Augenbewegungen der entsprechenden Formen vorhanden waren.

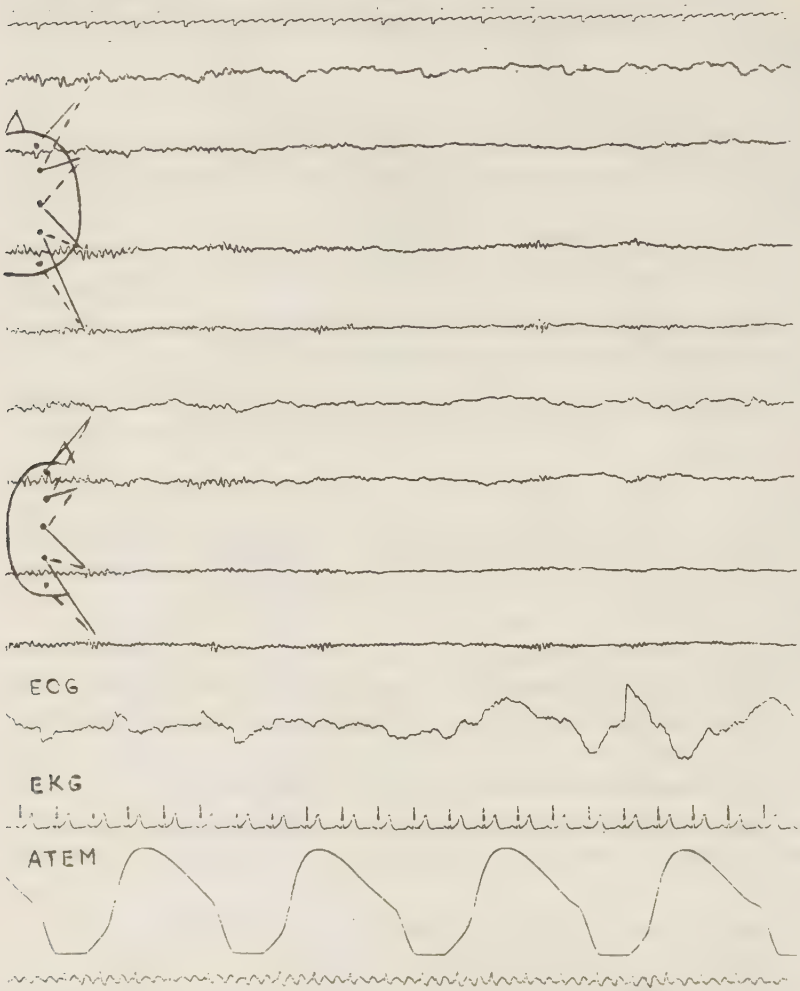


Abb. 3b Normale EEG-Stadien einer gesunden Versuchsperson (BR. Ge. 27 a)

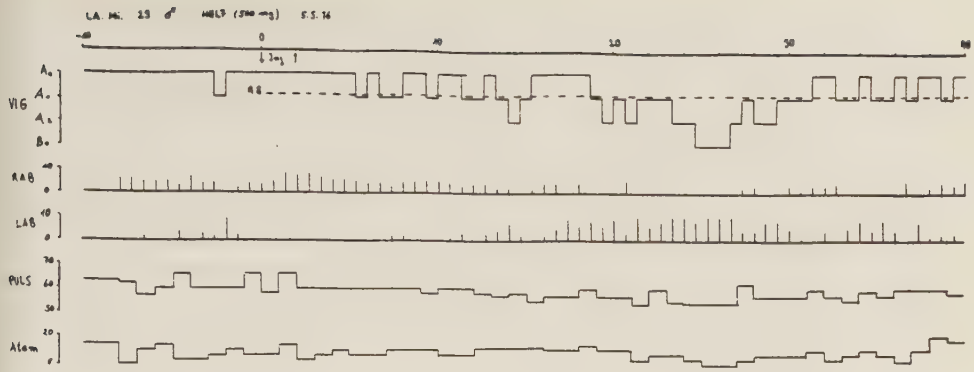


Abb. 4 Vigilosomnogramm eines Probanden nach Helfergin

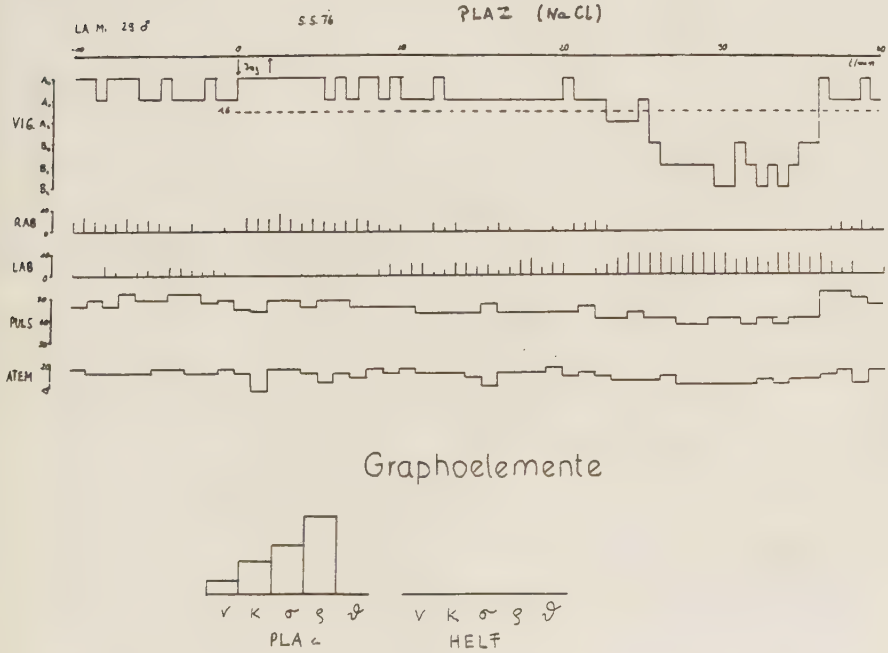


Abb. 5 Vigilosomnogramm eines Probanden nach Plazebo

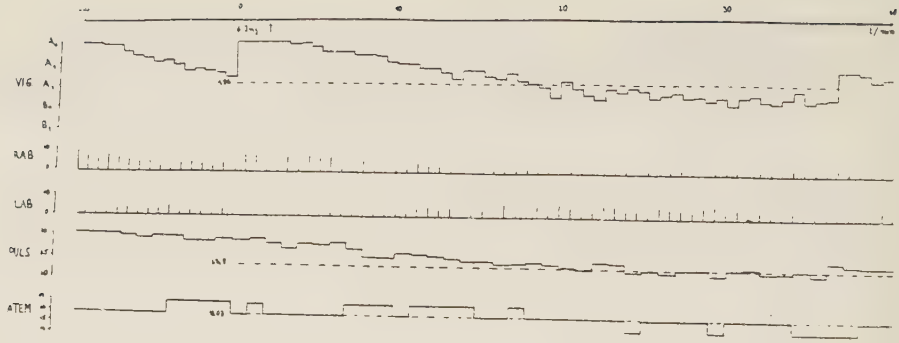


Abb. 6

Mittelwertkurve für die Versuchsgruppe Helfergin

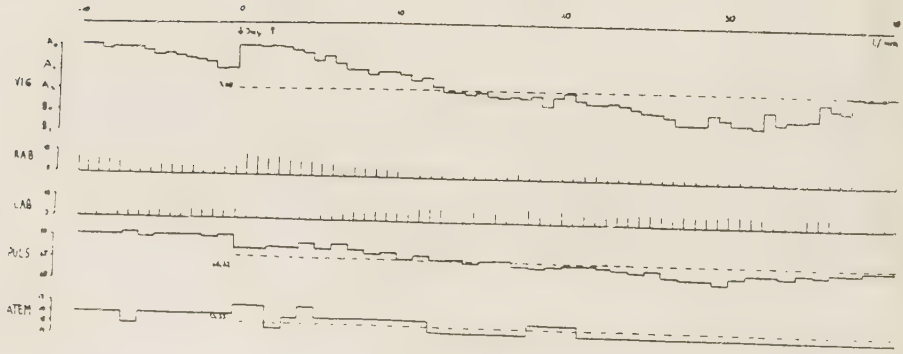


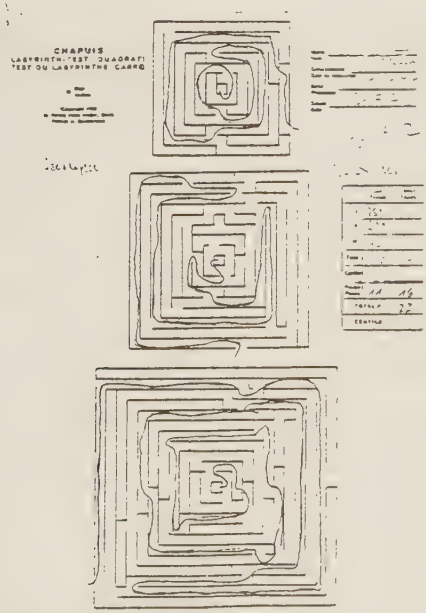
Abb. 7

Mittelwertkurve für die Versuchsgruppe Plazebo

2.3 Labyrinthtest nach Chapuis

Der Labyrinthtest nach Chapuis, mit dem Kombinationsgabe und rasches, sinnvolles Handeln geprüft werden, ist seinem Wesen nach ein Test der konkreten oder Situationsintelligenz (4).
Aus drei verschieden großen Labyrinthen muß der Weg gesucht werden, dabei zählen sowohl die Zeit, die dazu benötigt wird, als auch die Fehler, die bei der Durchführung gemacht werden. Die Fehler werden bei der Auswertung doppelt gewichtet. Auf diesen Umstand wird der Proband vor Beginn des Testes aufmerksam gemacht.
Fehler und Zeit werden in Bewertungspunkten ausgedrückt und addiert. Die sodann errechnete Punktzahl stellt das Gesamtergebnis dar.

Abb. 8



2.4 d 2 - Durchstreichtest nach Brickenkamp

Mit diesem standardisierten Aufmerksamkeitstest nach Brickenkamp lassen sich Aussagen über das Verhalten der Aufmerksamkeit eines Probanden unter Leistungsdruck machen. In 14 Zeilen zu je 47 mit Strichen versehenen Buchstaben soll der Proband alle d, die mit zwei Strichen in verschiedener Anordnung versehen sind, durchstreichen (Abb. 9). Für jede Zeile stehen 20 Sekunden zur Verfügung, danach wird ohne Pause zur nächsten übergegangen.
Die richtig markierten Buchstaben werden um die Anzahl der falsch angestrichenen Buchstaben (F) vermindert. Der Endwert, Gesamtzahl (GZ) bezeichnet, läßt einen Gesamttestwert ermitteln, der mittels Tabelle in Prozentrangzahlen ausgedrückt werden kann. Genauso kann man mit dem Fehlerrohwert (F) und den Fehlerprozent (F%) als Parameter der Leistungsgüte und ihrer Schwankungsbreite (SB) verfahren.

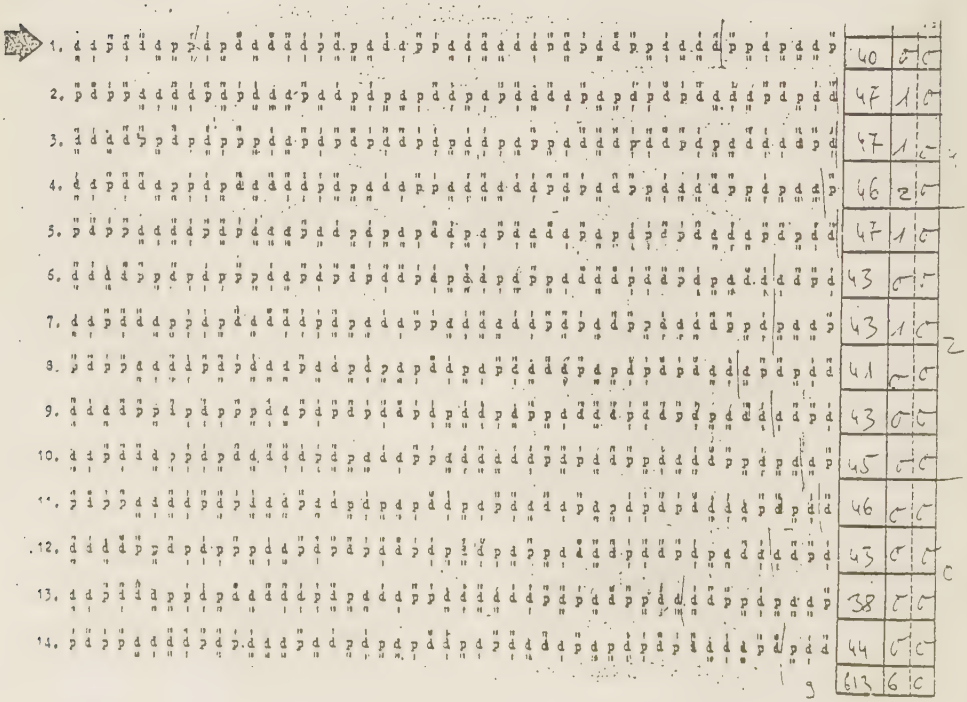


Abb. 9

2.5 Konzentrations-Leistungstest nach Düker (KLT-Test)

Die Art der Aufgabe ist der Abb. 10 zu entnehmen. Dieser Test wurde von den Probanden als der schwierigste und belastendste empfunden. Er prüft die psychische Leistungsfähigkeit und setzt die gezielte Koordination von Einzeltätigkeiten voraus. Die Einzeltätigkeiten sind Auffassen, Rechnen, Vorstellen, Eintscheiden und Wollen.

Der Proband wurde angewiesen, nach Lösung von Probeaufgaben eine Testbogenseite mit 50 Rechenaufgaben zu bearbeiten. Die dazu benötigte Zeit wurde notiert.

7 + 8 − 4	6	9 − 3 + 7	8	6 − 3 + 8	6	7 − 2 + 8	9	7 + 5 − 3	3
6 − 2 + 3		5 + 6 − 6		9 + 2 − 7		6 + 7 − 9		9 − 2 + 5	
2 + 5 − 4	5	7 − 2 + 8	4	8 − 4 + 8	4	9 + 2 − 5	5	7 − 2 − 4	3
9 − 3 + 2		5 + 7 − 3		5 + 9 − 6		6 − 4 + 7		3 + 8 − 5	
7 + 2 − 4	2	3 + 9 − 5	2	6 + 5 − 7	5	3 + 6 − 4	2	9 + 4 − 8	6
9 + 3 − 5		7 + 8 − 6		8 + 7 − 6		9 + 6 − 7		7 + 5 − 3	
7 + 4 − 5	13	9 − 5 + 2	11	7 + 8 − 9	7	5 − 2 + 9	5	9 + 3 − 8	5
9 + 4 + 6		8 + 6 + 3		2 + 3 + 8		9 + 4 − 6		7 − 4 + 6	
5 + 7 − 8	15	9 + 5 + 3	8	9 − 3 + 5	7	8 − 3 + 6	2	7 + 4 − 6	12
3 + 8 − 2		5 + 7 − 3		3 + 5 − 4		7 + 6 − 4		8 + 5 − 4	
8 + 3 − 7	14	5 − 2 + 4	9	6 + 7 − 9	3	8 − 3 + 7	4	8 + 5 − 7	4
4 + 9 + 5		6 + 8 + 2		5 + 8 − 6		5 + 9 − 6		4 + 9 − 5	
3 + 9 − 7	4	9 − 3 + 8	5	7 − 3 + 8	7	8 − 5 + 9	8	7 − 3 + 9	4
3 + 5 + 6		5 + 6 − 2		8 + 4 − 7		7 + 6 − 9		9 + 4 − 8	
4 − 2 + 5	2	7 + 6 − 8	8	8 + 6 − 9	3	9 − 5 + 2	2	9 − 3 + 7	1
5 + 9 − 5		4 + 7 + 2		7 − 4 + 5		6 − 3 + 5		8 + 5 − 6	
7 + 8 − 9	1	3 + 9 − 7	2	7 + 4 − 5	8	7 + 5 − 4	5	9 − 6 + 8	2
5 + 6 − 3		6 − 4 + 5		9 − 6 + 5		3 + 4 + 8		7 + 8 − 6	
7 + 9 − 3	2	8 − 2 + 9	5	6 + 7 − 8	2	8 − 3 + 7	4	7 − 2 + 8	1
5 + 8 − 7		4 + 9 − 5		9 − 5 + 3		5 + 6 − 3		5 + 9 − 3	

Abb. 10

FEHLER

Fehler	Punkte
0	14
1	13
2	12
3	11
.	.
.	.
.	.
.	.
.	.
.	.
14	0
15	-1
16	-2
usw.	usw.

ZEIT

Minuten	Punkte
25	0
24'59"-23'	1
22'59"-21"	2
2o'59"-19"	3
18'59"-17"	4
16'59"-15"	5
14'59"-13"	6
12'59"-11"	7
1o'59"-9'	8
8'59-7'	9
6'59"-5'	10

Abb. 11: Bewertungsschlüssel für den KLT - Test:

3 Beobachtungen

3.1 EEG

3.1.1 Vigilanz

Beim Vergleich der Einzelverlaufsdarstellungen der Probanden ergibt sich, daß diejenigen Versuche, die einen ausgesprochen flachen EEG-Stadienverlauf (bis A_2) aufweisen, gegenüber denen mit tieferen EEG-Stadien (bis D_0)in der Minderzahl sind.
Als Bestätigung dafür, wie notwendig es war, die beiden Versuche eines Probanden jeweils zur gleichen Tageszeit durchzuführen, ist zu werten, daß ein Proband mit einem flachen oder tiefen EEG-Stadienverlauf im allgemeinen diesen auch im Parallelversuch zeigte. Daraus ist weiterhin zu entnehmen, daß durch das Verum der individuelle Verlauf der EEG-Stadien im Längsschnitt nicht grundsätzlich verändert, sondern nur um einen mehr oder weniger großen Betrag nach oben oder unten verschoben wird.
Die Mehrzahl der Probanden bot einen typischen Verlauf der EEG-Stadien (Abb. 4 u. 5).
Zwischen der 20. und 40. Minute waren Übergänge in flüchtige Schlafstadien festzustellen. Bei dieser Versuchsperson betrug der Vigilanzmittelwert unter Helfergin 0,8, während er mit Plazebo 1,6 erreichte.
Die Vigilanzmittelwerte unterschieden sich mit 1,96 (Helfergin) und 2,05 (Plazebo) nur geringfügig.
Das gemittelte Vigilosomnogramm zeigt nach Helfergin etwa 6 Minuten post injektionem einen anderen Verlauf als nach Plazebo (Abb. 12). Nach Helfergin sinkt die Kurve nicht so tief ab, die beiden Kurven befinden sich in der 18. - 23. Minute in gleichen Stadien, sodann verläuft die Kurve nach Helfergin zumeist wieder in Stadien, die dem Ausgangsverhalten näher sind als nach Plazebo.
In Abb. 13 sind die maximal erreichten Schlafstadien der einzelnen Versuche dargestellt. In acht Fällen ist die

maximal erreichte Schläfrigkeit nach Helfergin geringer, in fünf Fällen gleich und in zwei größer als nach Plazebo. Eine graphische Verlaufsdarstellung der Vigilanz-Indices für Dekaden (10-Minuten-Perioden), mit D_o-D_u bezeichnet, wobei D_o der 10-Minuten-Epoche vor der Injektion entspricht. Abb. 14 zeigt nach Plazebo durchwegs Werte, die einem stärkeren Absinken in Schläfrigkeit entsprechen als nach Helfergin.

Um diese Unterschiede zahlenmäßig zu erfassen, wurde die Abweichung der Vigilanz-Indices der Dekaden vom Ausgangsverhalten (D_o) errechnet und graphisch dargestellt (Abb.15). In der ersten Dekade nahmen die Vigilanz-Indices in der Helfergin-Gruppe um 0,44% ab, in der Plazebo-Gruppe dagegen um 1,32% zu. In den darauffolgenden Dekaden nahmen die Schlafstadien zwar in beiden Gruppen zu, die Differenz zwischen der Helfergin- und der Plazebogruppe betrug jedoch in der zweiten Dekade 2,84%, in der dritten 3,72% und in der vierten 4,08%.

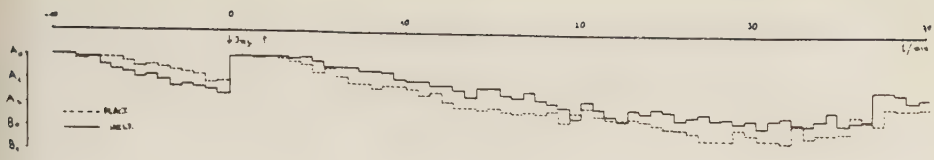


Abb. 12: Vigilanzmittelwertkurven des Helfergin- und Plazeboversuches

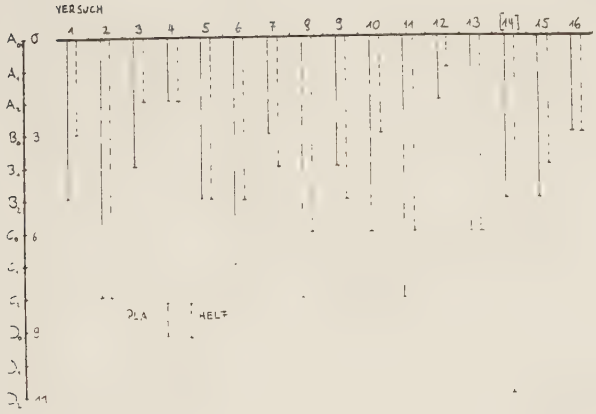


Abb. 13: Maximal erreichte Schlafstadien der einzelnen Versuche

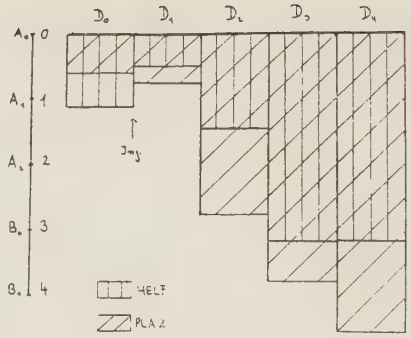


Abb. 14: Durchschnittswerte der Vigilanz-Indices von D_o - D_4

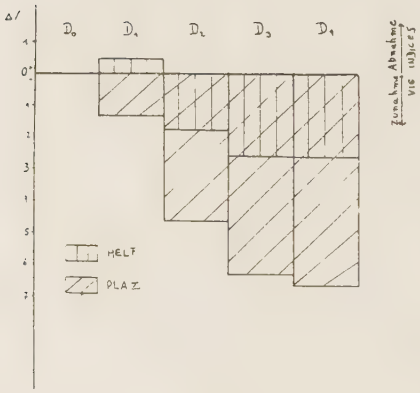


Abb. 15: Abweichung der Vigilanz-Indices von der Vorlauf (D_o) - Basis - Aktivität (%)

Signifikanzberechnung mittels Zeichen-Rangsummen-Test von Wilcoxon.
Es wurden die Summen von Vigilanz-Indices der 15 Versuchspersonen unter Helfergin bzw. Plazebo einander gegenübergestellt.

VP	HELFERGIN	PLAZEBO	DIFFERENZ	RANGZAHL
1	48	96	68	10
2	209	318	109	13
3	27	69	42	6
4	20	32	12	4
5	107	104	-3	-1
6	77	168	91	11,5
7	99	32	-67	-9
8	147	238	91	11,5
9	131	71	-60	-8
10	30	166	136	15
11	176	225	49	7
12	5	38	33	5
13	117	107	-10	-3
14	69	196	127	14
15	72	76	4	2

Abb. 16: Signifikanzberechnung für die Vigilanz

= 0,05 n = 15 S- = 21 S+ = 99

Kritischer Wert (S-) für = 0,05 = 25 entnommen der Tafel 25, Grundriß der biolog. Statistik (30).

Signifikante Unterschiede können demnach angenommen werden.

3.1.2 Graphoelemente

Die verschiedenen Graphoelemente werden bestimmten EEG-Stadien zugeordnet (Abb. 3).

Vertex-Wellen

In den verschiedenen Versuchsgruppen treten Vertex-Wellen in annähernd gleicher Anzahl auf. Bei der Zuordnung der Vertex-Wellen zu den einzelnen EEG-Stadien fällt nach Helfergin ein Zusammendrängen der Vertex-Wellen in den Stadien B_1 und B_2 auf. Es bestehen Unterschiede der Vertex-Wellen in den EEG-Stadien zwischen Helfergin und Plazebo (Abb. 17).
Listet man das Vertex-Wellen-Vorkommen in den Dekaden auf, so ist ein Überwiegen der Vertex-Wellen in Dekade 3 und 4 nach Helfergin festzustellen. Das ist Ausdruck der geringeren Schläfrigkeit nach Helfergin (Abb. 18).

K-Komplexe

Nach Helfergin treten 49% weniger K-Komplexe als nach Plazebo auf. Ordnet man ihr Auftreten den einzelnen Schlafstadien zu, so treten die größten prozentualen Unterschiede in C_0 bis C_2 auf, weil die tieferen Vigilanzstadien nach Helfergin seltener erreicht wurden (Abb. 19).
Auf die einzelnen Dekaden sind die K-Komplexe entsprechend dem oben angeführten prozentualen Unterschied verteilt (Abb. 20).

Sigma-Spindeln

Die Sigma-Spindeln, hauptsächlich in den Stadien B_1 - C_1

vorkommend, zeigen zeigen zwischen Helfergin- und Plazebo 43,6% Unterschiede (Abb. 21).
Aufgeschlüsselt nach Schlafstadien ergeben sich noch größere prozentuale Unterschiede, da dem Maximum an Sigma-Spindeln in C_1 keine K-Komplexe im gleichen EEG-Stadium nach Helfergin gegenüberstehen.
In den einzelnen Dekaden sind die K-Komplexe nach Helfergin unterschiedlich verteilt, was einem flacheren Verlauf des Vigilo-Somnogrammes entspricht (Abb. 22).

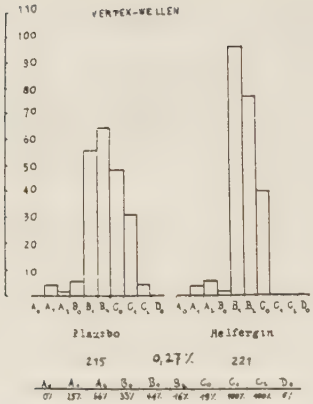


Abb. 17: Zuordnung der Vertex-Wellen zu den einzelnen Schlafstadien und deren prozent. Unterschied

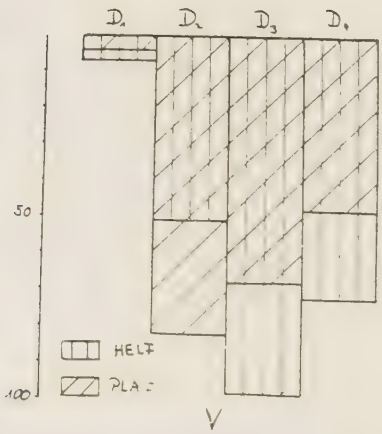


Abb. 18: Verteilung der Vertex-Wellen über die Dekaden

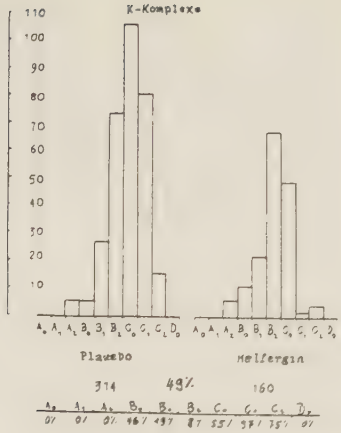


Abb. 19: Zuordnung der K-Komplexe zu den einzelnen Schlafstadien und deren prozent. Unterschied

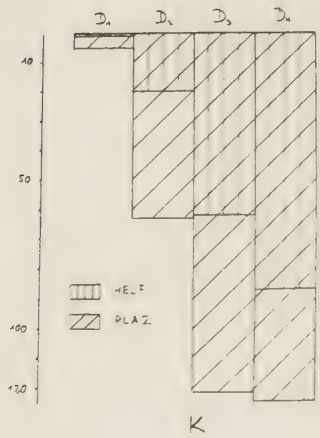


Abb. 20: Verteilung der K-Komplexe über die Dekaden

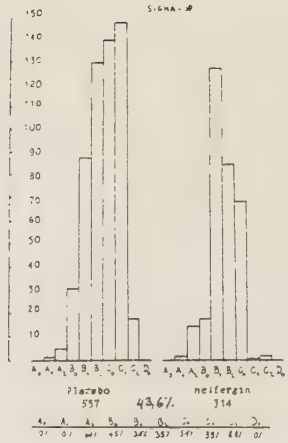


Abb. 21: Zuordnung der Sigma-Spindeln zu den einzelnen Schlafstadien und deren prozent. Unterschied

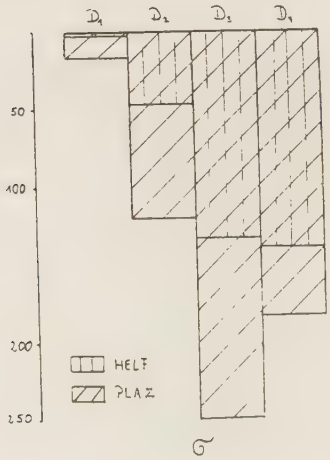


Abb. 22: Verteilung der Sigma-Spindeln über die Dekaden

Rho- Wellen - Serien

Außer dem um 26,6% vermehrten Auftreten von Rho-Wellen nach Plazebo ist ihre Konzentration nach Helfergin in den Stadien B_o - B_2 zu bemerken (Abb. 23).
Prozentuale Unterschiede in den Stadien C_o - C_2 weisen auf geringere Schläfrigkeit nach Helfergin hin (Abb. 24).

Theta - Wellen - Gruppen

Theta-Wellen-Gruppen als Ausdruck der EEG-Stadien B_o bis C_2 sind nach Helfergin ab C_o nicht mehr festzustellen (Abb. 25).
Nach Helfergin traten 18,6% Theta-Wellen-Gruppen mehr auf als nach Plazebo, und zwar konzentriert in A_1 - B_o (Abb.26).

Signifikante Unterschiede konnten bei keinem der Graphoelemente festgestellt werden. Dies ist durch die geringe Anzahl der Wertpaare bedingt.

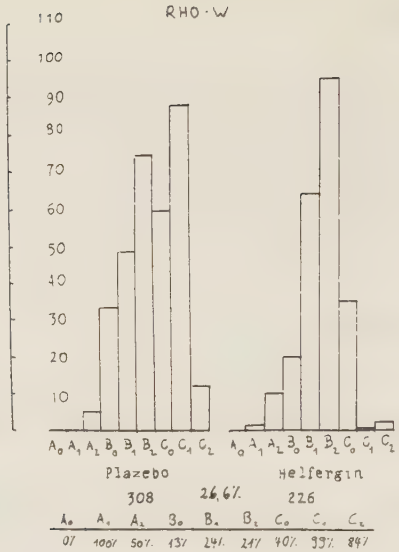


Abb. 23: Zuordnung der Rho-Wellen zu den einzelnen Schlafstadien und deren prozent. Unterschied

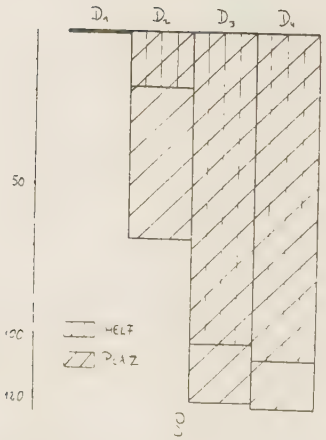


Abb. 24: Verteilung der Rho-Wellen über die Dekaden

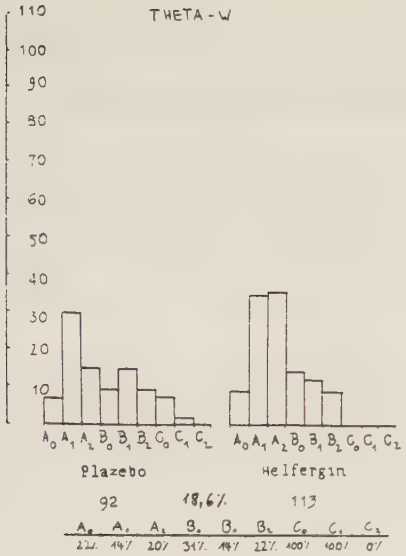


Abb. 25: Zuordnung der Theta-Wellen zu den einzelnen Schlafstadien und deren prozent. Unterschied

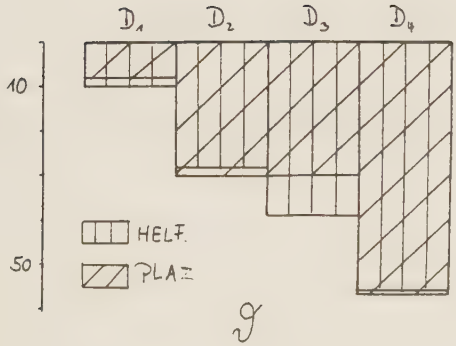


Abb. 26: Verteilung der Theta-Wellen über die Dekaden

3.2 EOG

3.2.1 Rasche Augenbewegungen des Wachzustandes

Die Häufigkeit der raschen Augenbewegungen des Wachzustandes nimmt bei nahender Schläfrigkeit ab. In der Mittelwertkurve nach Helfergin ließ sich ein Minimum der raschen Augenbewegungen um die 14. und 20. Minute erkennen (Abb.6). Nach Plazebo war ein Minimum um die 14. und um die 28. Minute zu sehen.
Im Plazeboversuch wurde ein Durchschnittsindex von 2,72, im Helferginversuch von 3,33 erreicht. Dies ist ein Unterschied von 20% und bedeutet gleichzeitig, daß nach Helfergin rasche Augenbewegungen häufiger waren als nach Plazebo, weil die Schläfrigkeit nach Helfergin geringer war.

3.2.2 Langsame Augenbewegungen

Die langsamen Augenbewegungen verhielten sich umgekehrt proportional zu den raschen Augenbewegungen (Abb. 5 u. 6). Nach Helfergin war der Durchschnittsindex 3,83, nach Plazebo 4,62.
Der Unterschied betrug 17,1% und ist im gleichen Sinne zu interpretieren wie der der raschen Augenbewegungen.

Von den Parametern RAB und LAB zeigten nur die langsamen Augenbewegungen signifikante Unterschiede (Abb. 27).

Signifikanzberechnung für die langsamen Augenbewegungen mittels Zeichen-Rangsummen-Test von Wilcoxon

VP	HELFERGIN	PLAZEBO	DIFFERENZ	RANGZAHL
1	231	288	57	8
2	145	122	-23	-3
3	166	236	70	10
4	160	141	-19	-1
5	358	337	-21	-2
6	309	357	48	5,5
7	200	128	-72	-11
8	294	395	101	12
9	298	347	49	7
10	177	436	259	15
11	227	340	113	13
12	42	170	128	14
13	199	247	48	5,5
14	293	356	63	9
15	352	320	-32	-4

= 0,05 n = 15 S- = 21 S+ = 99

Kritischer Wert (S-) für = 0,05 = 25

Signifikante Unterschiede können demnach angenommen werden.

Abb. 27

3.3 EKG

Während des Versuchsablaufes sank die Pulsfrequenz, bedingt durch die Entspannung und die horizontale Lage, langsam ab (Abb. 6 u. 7).
Nach Helfergin wurde ein Mittelwert von 63,8, nach Plazebo von 66,2 Herzschlägen pro Minute beobachtet. Der Unterschied betrug 3,7%.

3.4 Atmung

Analog zur Pulsfrequenz sank auch die Atemfrequenz während des Versuchsablaufes ab. Während die Pulstätigkeit nach Helfergin im Vergleich zu Plazebo geringer war, wurde die Atemfrequenz etwas rascher (Abb. 6 u. 7). Die Beschleunigung betrug 3%.

EKG und Atmung wiesen keine signifikanten Unterschiede auf.

3.5 Psychologische Tests

3.5.1 Labyrinthtest nach Chapuis

Der Labyrinthtest nach Chapuis ließ keine Unterschiede in beiden Versuchsreihen erkennen.
Die durchschnittlich erreichte Punktzahl betrug nach Helfergin 24,9 Punkte, nach Plazebo 25,0 Punkte.

3.5.2 d - 2 - Durchstreichtest nach Brickenkamp

Die Mittelwerte des Tests, die vor der Injektion von Helfergin, bzw. Plazebo durchgeführt wurden, sind mit 96,1 (Prozentrangzahlen) identisch.
Diejenigen Tests, die jeweils nach den Injektionen durchgeführt wurden, differierten lediglich um 0,3% ($\bar{x}$Plaz. = 95,2, $\bar{x}$Helf. = 95,5 (Prozentrangzahlen)).

3.5.3 Konzentrations - Leistungstest nach Düker

Bei diesem Test wurden keine merklichen Unterschiede erreicht. Die Ergebnisse nach Helfergin betrugen im Durchschnitt 12,6 Punkte, nach Plazebo 14,6 Punkte, was einer Differenz von 4,65% entspricht.

In keinem der drei testpsychologischen Verfahren wurde eine signifikante Leistungssteigerung verzeichnet.

3.5.4 Befinden

Die Fragen zum subjektiven Befinden und die neurologischen sowie psychiatrischen Elementarbefunde zeigten weder vor noch nach den Injektionen noch zwischen Plazebo und Helfergin verwertbare Unterschiede. Störende Begleiteffekte des Helfergins konnten nicht festgestellt werden.

4 Diskussion

Die Versuchspersonen waren in Bezug auf Alter, Beruf, Geschlecht und sozialer Situation nicht homogen, so daß die Versuchsergebnisse nicht spezifisch für eine bestimmte Population sind. Bei größeren Gruppen wäre die Signifikanz einzelner Versuchsparameter besser nachzuweisen gewesen. Die Versuche wären in einem schallisolierten Raum, in dem Störfaktoren, wie Sirenen, Straßenlärm und Telefonläuten ausgeschaltet sind, besser durchzuführen gewesen.
Das EEG ist im vorliegenden Experiment der aussagekräftigste Parameter. Das Auftreten bestimmter EEG-Stadien und Graphoelemente wurde gewissen Graden der Schläfrigkeit oder Schlaftiefe zugeordnet.
Dies ist streng wissenschaftlich betrachtet ungenau, da Schlaftiefe eigentlich mittels Weckreizen festgelegt wird. Dennoch ist eine Übereinstimmung elektroenzephalographischer Tätigkeiten mit dem Grad der Schläfrigkeit anzunehmen, z.B. auf Grund des Auftretens der Graphoelemente in bestimmten Schlafstadien.
Möglicherweise hätte eine Medikation von Plazebo und Verum über mehrere Tage größere Unterschiede ergeben. Die Mehrzahl der Autoren wandte Helfergin längere Zeit und in höheren Dosen an, bevor entsprechende Erfolge registriert werden konnten (1, 5, 7, 9, 11).
Im Gegensatz dazu wurde bei unseren Untersuchungen eine einmalige Dosis von 500 mg Helfergin appliziert.
Dennoch lassen die Ergebnisse darauf schließen, daß Helfergin dem spontanen Eintritt von Vigilanzschwankungen entgegenwirkt.

Bemerkenswert ist auch eine Beschleunigung der Atemfrequenz, die auf einen atemstimulierenden Effekt schließen läßt (8).

5 Zusammenfassung

1. An 16 gesunden Versuchspersonen wurde der Einfluß von Helfergin (500 mg i.v.) im Vergleich zu Plazebo (physiol. NaCl) auf EEG, Elektrookulogramm, EKG, Atmung und Leistung in psychologischen Tests geprüft. Die Untersuchung wurde als doppelter Blindversuch durchgeführt.
2. Nach 1o Minuten EEG-Ableitung des Ausgangswertes erfolgte die Injektion des Medikaments, danach wurde das EEG weitere 40 Minuten lang registriert.
3. Der aus dem EEG errechnete Vigilanzmittelwert nach Helfergin betrug 0,8, nach Plazebo 1,6. Die Vigilanz-Indices in beiden Versuchsgruppen unterscheiden sich signifikant.
4. Nach Helfergin traten 43,6% weniger Sigma-Spindeln, 49% weniger K-Komplexe und 26,6% weniger Rho-Wellen-Serien als nach Plazebo auf. Die Theta-Wellen-Gruppen des Wachzustandes waren nach Helfergin um 18,6% vermehrt, während die Vertex-Wellen keine Unterschiede zeigten.
5. Im Elektrookulogramm ließen sich nur für die langsamen Augenbewegungen signifikante Unterschiede nachweisen. Sie waren nach Helfergin geringer als nach Plazebo.
6. Puls und Atmung unterschieden sich nach Helfergin und Plazebo nur geringfügig. Die Atmung war nach Helfergin etwas rascher als nach Plazebo.
7. Die testpsychologischen Untersuchungen ergaben keine verwertbaren Unterschiede.
8. Man kann aus allen diesen miteinander gut korrelierbaren Einzelergebnissen auf einen geringen stimulierenden, dem spontanen Eintritt von Vigilanzschwankungen entgegenwirkenden Effekt und einen geringen atemstimulierenden Effekt von Helfergin schließen.

6 Literaturverzeichnis

1. Böger, J. — Die zerebrale Insuffizienz im Flimmerverschmelzungstest
Geriatrie 5, 12 (1975), 336 - 340

2. Bondareff, W. — Genesis of intracellular pigments in the spinal ganglia of senile rats, A electron microscope study
J. Geront. 12 (1957), 364

3. Brizzee, K.R.
Johnson, F. A. — (1970) Acta Neuropath. 16, 205

4. Chapuis, F. — Der Labyrinth-Test,
Verlag H. Huber Stuttgart u. Bern 1959

5. Fischer, K.
Albrecht, F.
Echterhoff, M. — Behandlung bewußtseinsgestörter Patienten auf einer chirurg. Wachstation, Hirnstoffw. u. Hirndurchblutung, Hrsg. Kugler, J., Schnetztor Verlag Konstanz 1977

6. Glees, P.
Hasan, M. — Der Stellenwert von Lipofuszin im Altersprozeß der Neuronen und bei Erkrankungen des ZNS
Normal and Pathological Anatomy Vol. 32 edited by Bargmann W. a. Doerr W.

7. Glees, P. — Morpholog.-physiol.-chem. Aspekte von Melanin u. Lipofuszin,
Hirnstoffw. u. Durchblutung, Hrsg. Kugler, J., Schnetztor Verlag Konstanz 1977

8. Hartel, E.
Kugler, J.
Doenicke, A.
Der Verlauf der Thiopentalnarkosen mit Centrophenoxin,
Arzneimittelforschung 23 (1973), 82 - 88

9. Hasan, M.
Glees, P.
Spoerri, P.E.
Dissolution a. Removal of Neuronal Lipofuszin Following Centrophenoxin Administration to Guinea Pigs
Cell a. Tissue Research Vol. 150, No. 3
369 - 375

10. Hasan, M.
Glees, P.
El-Ghazzawi, E.
Age associated Changes in the Hypothalamus of the Guines Pig; Effect of Dimethylaminoethyl-p-chlorophenoxyacetate. An Electron Microscopic a. Histchemic Study
Exp. Geront. Vol. 9 pp 153 - 159
Pergamon Press 1974

11. Herrmann, H.D.
Dittmann, J.
Steigerung des Glucose-Stoffwechsels von Kaninchen-Hirnschnitten durch Centrophenoxin
Arzneimittelforschung 21, (1971), 984

12. Herrschaft, H.
Gleim, F.
Duus, P.
Die Wirkung von Centrophenoxin auf die regionale Gehirndurchblutung bei Pat. mit zerebrovasculärer Insuffizienz
Dtsch. med. W.schrift 99 (1974),
1707 - 1714

13. Hochschild, R.
Die Wirkung von Centrophenoxin auf die Lebensdauer von Webster-Albinomäusen u. Drosophila melanogaster,
Centrophenoxin-Symp. Berlin 1974

14. Hochschild, R.
Beeinflussung der Lebensdauer menschlicher Erythrozyten
Sonderdruck aus Geriatrie 4/75

15. Jovanovic, V.I. Der Schlaf, neurophysiologische Aspekte, J.A. Barth Verl. München 1969

16. Kugler, J. Schlaf-Wach-Rhythmik, Schriftenreihe der Bayer. Landesapoth.kammer, 3 (1972), 3 - 14

17. Kugler, J. Elektroenzephalographie in Klinik u. Praxis, G.-Thieme Verlag, Stuttgart 1966

18. Kuschinsky, G. Lüllmann, H. Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie, 6. Aufl., G.-Thieme Verlag Stuttgart 1974

19. L'Huillier, J.-R. Centrophenoxin als Atemanaleptikum in der Anästhesie; Charge de Recherches a L'I.N.S.E.R.M., 91 Ris Orangis, 10 Rue des Ires, Frankr.

20. Nandy, K. Bourne, G.H. Effect of Centrophenoxin on the lipofuscin pigments in the neurons of senile guinea pigs, Nature (Lond.) 210, 313 - 314 (1966)

21. Nandy, K. Die Wirkung von Centrophenoxin auf das Nervensystem alter Säugetiere; Hirnstoffw. u. Durchblutung, Hrsg. Kugler, J.,Schnetztor Verlag Konstanz 1977

22. Nandy, T.G. Die Wirkung von Centrophenoxin auf Lernfähigkeit, Gedächtnis und Lebensdauer alter Mäuse, Hirnstoffw. u. Durchblutung, Hrsg. Kugler. J., Schnetztor Verlag Konstanz 1977

23. Osthoff, F. Der Einfluß des Dimethylaminoäthanols auf die hypnotische Wirkung von Amobarbital, Dissertationsarbeit, LMU München, 1977

24. Riga, D. Riga, S. Selektive lipofuscinolytische Effekte von Centrophenoxin am Nervensystem alter Ratten, Hirnstoffw. u. Durchblutung, Hrsg. Kugler, J., Schnetztor Verlag Konstanz, 1977

25. Schorer, C.E. Lowinger, P. Pharmacologie des dérives de l'acide p-chlorphenoxyacetique, J. Dis. nerv. ment. Syst. 20 (1959),267

26. Spoerri, P.E. Glees, P. Altersbedingte ultrastrukturelle Veränderungen am Myokard des Meerschweinchens. Auflösung und Entfernung von Lipofuscin durch Centrophenoxin, Centrophenoxin-Symp., Berlin 3.-5. Mai 1974

27. Spoerri, P.E. Glees, P. The effects of Centrophenoxin on Spinal Ganglia Neurons and Satellite Cells in Culture. Mechanisms of Aging and Development, 3 (1974) pp 131 - 155

28. Spoerri, P.E. Glees, P. The Mode of Lipofuscin Removal from Hypothal. Neurons Exp. Geront. Vol. 10, pp 225 - 228, Pergamon press

29. Thuillier, G. Rumpf, J. Derivatives of acids acting as growth controlagents in plants. Pharmacological properties of dimethylaminoethyl ester of parachlorphenoxy acetic acid. C.R. Soc. Biol. (Paris) 153 (1959),1914

30. Weber, E. Grundriß der biolog. Statistik
Verlag G. Fischer, Jena 1967

31. Wietek, H.F. Vigilität und Centrophenoxin
Arzneimittel-Forsch. 13 (1963), 1102

Herrn Prof. Dr. J. Kugler danke ich für die Überlassung des Themas.
Dank gebührt Frau M. Laub für ihre Hilfe.

Lebenslauf

10.4.1949	geboren in Laufach als Sohn des Dr. Alfred Breyer und seiner Frau Karoline geb. Wölfel
Sept. 1955 bis Juli 1959	Besuch der Volksschule in Laufach
Sept. 1959 bis Juli 1969	Besuch des naturwissenschaftlichen F.-Dessauer-Gymnasiums in Aschaffenburg
Sommersemester 1972 bis März 1978	Studium der Humanmedizin in München an der Ludwig-Maximilians-Universität
Seit Juni 1978	Assistenzarzt im Krankenhaus Seefeld/OB.